



VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V.


DEM KÖRPER HELFEN, SICH ZU WEHREN

WIE IMPFSTOFFE VOR KRANKHEITEN SCHÜTZEN

F&E KONKRET 9

ALS **VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHER-
STELLER E.V. (VFA)** VERTRETEN WIR DIE POLITI-
SCHEN INTERESSEN DER INNOVATIVSTEN UNTERNEH-
MEN DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE.

WIR SETZEN UNS EIN FÜR GEEIGNETE, ZUVERLÄSSIGE
RAHMENBEDINGUNGEN AM PHARMASTANDORT
DEUTSCHLAND UND FÜR EINE TRAGFÄHIGE REFORM
DES GESUNDHEITSWESENS - DAMIT INNOVATIVE
ARZNEIMITTEL AUCH IN ZUKUNFT ALLEN PATIENTEN
ZUR VERFÜGUNG STEHEN.



MIT UNSERER **BROSCHÜRENREIHE „F&E KONKRET“**
WOLLEN WIR KOMPLEXE FORSCHUNGSPOLITISCHE
THEMEN ERLÄUTERN UND UNSERE POSITIONEN VER-
STÄNDLICH MACHEN.

Impfungen haben unzählige Menschen vor Infektionskrankheiten geschützt. Impfungen haben darüber hinaus maßgeblich dazu beigetragen, einige Krankheiten aus weiten Teilen der Erde zu vertreiben. So konnten um 1980 die Pocken ausgerottet werden. Polio steht hoffentlich kurz davor. Auch die Masern sind auf dem Rückzug. Ähnlich erfolgreich waren in Mitteleuropa die Tetanus- und Diphtherieimpfungen – die Erkrankungen, vor denen sie schützen, kennt heute kaum noch jemand.

Diesen Erfolgen stehen Rückschläge bei anderen Krankheiten gegenüber: Aids und Malaria etwa trotzen bis heute jedem Versuch, gegen sie eine Schutzimpfung zu entwickeln. Erst dank neuer, gentechnischer Methoden gibt es wieder neue Impfstoffkandidaten, die derzeit in klinischer Prüfung sind.

Überhaupt hat die moderne Biotechnologie Bewegung in die Impfstoffforschung gebracht. Mit ihrer Hilfe werden derzeit Impfungen entwickelt, die nicht nur Infektionskrankheiten vorbeugen, sondern auch gegen Alzheimer, Multiple Sklerose oder Hautkrebs wirken sollen.

Die vorliegende Broschüre erläutert ausführlich Geschichte und Zukunft der Impfungen. Damit will sie zeigen, welchen Beitrag die Pharmaforschung erfolgreich geleistet hat und weiterhin leisten wird, um das alte Wirkprinzip des Impfens für immer mehr Krankheiten zu erschließen: die Aktivierung des Immunsystems, damit der Mensch sich selber schützen und heilen kann.

DER MANN, DER DIE WELT DAS IMPFEN LEHRTE



Edward Jenner
(1749-1823)

Die Überlebenden sahen aus, als habe „der Teufel Erbsen auf ihrem Gesicht gedroschen“. So beschreibt Theodor Fontane das Äußere der von der Pockenkrankheit entstellten Menschen. Wenige Jahrzehnte vor der Geburt des Schriftstellers hatte die Seuche noch heftig gewütet: Jahr für Jahr, schätzten Medizinhistoriker, fielen der Plage im 18. Jahrhundert in Europa rund 400.000 Menschen zum Opfer. Wer das Glück hatte, die Krankheit zu überstehen, blieb ein Leben lang gezeichnet: Erblindung, Taubheit und Lähmungen zählten neben den tiefen, kraterförmigen Narben zu ihrer Hinterlassenschaft.

Heute sind die Pocken ausgerottet. Möglich wurde das durch eine Methode, die ein bis dahin unbedeutender Wundarzt aus Berkeley in der englischen Grafschaft Gloucestershire im Jahr 1796 in die wissenschaftliche Medizin einführte – die „Vakzination“, auf deutsch Schutzimpfung. Dieser Arzt, der von Zeitgenossen zunächst als Scharlatan beschimpft wurde, heißt Edward Jenner. Mit seinem wirksamen Verfahren begründete Jenner eine neue Ära der Medizin.

F&E KONKRET 9

GEWAGTER VERSUCH



14. Mai 1796:
Der englische Arzt
Edward Jenner
impft James Phipps
gegen Pocken

Der 14. Mai 1796 gilt als Geburtstag der Vakzination – so benannt nach dem lateinischen Wort *vacca* für Kuh. Unter den Augen zahlreicher neugieriger Zuschauer entnahm der damals 47-jährige Jenner der Melkerin Sarah Nelmes einige Tropfen Flüssigkeit aus den Bläschen ihrer Hand, die von den für den Menschen weitgehend harmlosen Kuhpocken herrührten. Diese Flüssigkeit träufelte der Arzt in eine winzige Wunde, die er einem achtjährigen Jungen namens James Phipps zuvor beigebracht hatte.

Jenner wartete zunächst ab, bis sich bei dem Kind die für die Kuhpocken typischen Pusteln entwickelt hatten und wieder abgeheilt waren. Sechs Wochen später macht der Arzt die entscheidende Gegenprobe: Er übertrug James Phipps eine hochinfektiöse Flüssigkeit aus den Pusteln eines an den gefährlichen echten

DAS VERDIENST DER LADY MARY MONTAGU

Die ersten erfolgreichen Impfungen werden bereits der Chinesischen Medizin des 6. Jahrhunderts zugeschrieben: Krusten von Pockenkranken wurden, zu Pulver verarbeitet, den zu Impfinden in die Nase geblasen. Indische Brahmanen ritzten zerkleinerte Krusten in die Haut gesunder Menschen, in Persien aß man die Krusten, Türken infizierten sich selbst mit der Flüssigkeit aus den Pockenbläschen. Solche Pockenschutzmaßnahmen bezeichnete man als Inokulation, Variolation (abgeleitet von *variola* = Pocken) oder Pfpfung. Im Großen und Ganzen wirkten sie: Die so ausgelöste Erkrankung verlief meist schwächer als eine normale. War sie überstanden, waren die Geimpften vor einer erneuten Pockenerkrankung in der Regel geschützt.

Anfang des 18. Jahrhunderts lernte Lady Mary Wortley Montagu, die Ehefrau eines britischen Botschafters, die Inokulation in der Türkei kennen. An eine Freundin in der Heimat schrieb sie: „Die Blattern, die bei uns so gefährlich und verbreitet sind, werden hier mittels einer Pfpfung ganz unschädlich“. Viele alte Frauen vollzogen die Pfpfung gewerbsmäßig. Alljährlich im Herbst schickte einer zum anderen, „um zu fragen, ob vielleicht eine Familie die Pocken haben möchte“. Eine alte Frau komme dann mit einer „Nusschale, gefüllt mit Stoff der besten Gattung von Pocken“. Dann öffne sie eine Ader des Kindes mit einer langen Nadel und bringe „in die Wunde so viel Stoff, als auf dem Nadelkopf hafte“ und verbinde die kleine Wunde. Die Kinder blieben gesund bis zum achten Tag. „Dann werden sie vom Fieber ergriffen und hüten zwei, selten drei Tage das Bett. Im Gesicht treten sehr selten mehr als 20 bis 30 Pusteln auf, die keine Narben hinterlassen.“ Acht Tage später seien die Kranken so munter wie zuvor. Tausende würden sich alljährlich dieser Prozedur unterziehen.

Lady Montagu war von der Methode so überzeugt, dass sie auch ihren fünfjährigen Sohn inokulieren ließ. 1718 nach England zurückgekehrt, setzte sie sich für das türkische Verfahren ein, stieß jedoch auf erheblichen Widerstand der Mediziner. Dennoch rettete die Inokulation auch in Mitteleuropa vielen das Leben. Goethe, der selbst 1758/59 die Pocken durchlitt, erinnert sich in „Dichtung und Wahrheit“, dass die Pocken in seinen Kindertagen von „reisenden Engländern“ eingepfropft worden seien, die damit viel Geld verdient hätten.

Die hitzigen Diskussionen über die Inokulation hielten jahrzehntelang an, da sie in manchen Fällen zu einer echten Pockenerkrankung führte. Von einem solchen Fall berichtete im Jahr 1800 Friderich Eser, Oberfinanzrat aus Württemberg: „Die Pockenkrankheit sollte vermöge der Impfung einen milden Verlauf nehmen. Allein sie trat in rapider Weise auf, der ganze Körper wurde mit Blattern bedeckt (...), und auf den Armen entstanden tiefe, bis auf das Bein gehende eiternde Wunden, deren Heilung mehrere Wochen erforderte und deren Narben noch nach 60 Jahren sichtbar waren.“



Lady Mary Wortley Montagu

Pocken erkrankten Menschen und wiederholte diesen Test wenige Monate darauf. Der gewagte Versuch ging gut aus: James Phipps war gegen die Pocken gefeit und blieb gesund.

Jenner, der weder von einem körpereigenen Immunsystem noch von der zukunftsweisenden Bedeutung seiner Entdeckung etwas ahnte, wusste nicht einmal, was die Pocken überhaupt verursachte. Erst über ein Jahrhundert später, im Jahr 1906, machte der in Mexiko geborene Hamburger Arzt Enrique Paschen die „Pockschen Körperchen“ unter dem Mikroskop dingfest. Das war nur deshalb möglich, weil die Pockenerreger die größten Viren sind, die man kennt. Die kompliziert aufgebauten Partikel sind mit dem Lichtmikroskop gerade noch zu erkennen.

*Robert Koch,
1843-1910,
deutscher Arzt*

Im Jahr 1876 führte Koch als erster den Nachweis, dass Bakterien die Ursache einer Krankheit (Milzbrand) sind. Durch Entwicklung von Basistechniken für die Mikrobiologie (Kultivierung, Sichtbarmachen von Erregern durch Färben etc.) brachte er die gesamte Infektionsforschung voran. Für seine Forschungen zur Tuberkulose, deren Erreger er 1882 entdeckte, erhielt er 1905 den Nobelpreis für Medizin.

*Emil von Behring,
1854-1917,
deutscher Arzt*

Zusammen mit dem Japaner S. Kitasato entwickelte von Behring die Therapie von Diphtherie (1890) und Tetanus (1892) durch Injektion „Antitoxin“-reicher Blutseren (Serumtherapie). Darauf aufbauend schuf er einen Impfstoff gegen Diphtherie. 1901 erhielt er den Nobelpreis für Medizin.



WEISHEITEN DER VOLKSMEDIZIN

Dass Jenner ein neues Kapitel in der Geschichte der Medizin aufschlagen konnte, verdankte er seinen offenen Augen und Ohren für die Volksmedizin, die er als Landarzt in Gloucestershire intensiv kennen gelernt hatte.

„Wer die Kuhpocken gehabt hat, kann die Menschenpocken nicht bekommen“, lautete damals eine verbreitete bäuerliche Weisheit. Sie gründete sich auf die Beobachtung, dass die Euter von Kühen oft von pockenähnlichen Pusteln befallen waren und dass bei Stallmägden, die solche Kühe gemolken hatten, die gleichen Entzündungsbläschen an den Händen entstanden. Die Frauen litten daraufhin zwar einige Tage an Fieber, wurden dann aber wieder völlig gesund – und waren fortan auch gegen die gefährlichen Menschenpocken gefeit.

Schon vor Jenners öffentlicher Demonstration scheinen Bauern Kuhpocken verwendet zu haben, um sich vor den echten Pocken zu schützen. Das belegen mehrere historische Quellen. So berichtete etwa der „Wandsbeker Bote“ gegen Ende des 18. Jahrhunderts von einem Bauern, der fünf seiner sechs Kinder mit Kuhpocken geimpft hatte. Als das sechste Kind später an Pocken erkrankte, habe es die anderen nicht angesteckt. Jenner war jedoch der erste, der dieser verbreiteten Volksweisheit mit einem wissenschaftlichen Experiment auf den Grund ging.

Seine Leistungen blieben zunächst unbeachtet: Die Royal Society in London, eine der bedeutendsten wissenschaftlichen Gesellschaften, lehnte Jenners Publikation im Jahr 1798 wegen „mangelnder Überzeugungskraft der vorgelegten Daten“ ab. Jenner veröffentlichte daraufhin seine 75 Seiten umfassende Arbeit „Untersuchungen über die Ursachen und Wirkungen der Kuhpocken oder Kuhblattern“ auf eigene Kosten. Die Investition lohnte sich. Die Vakzination verbreitete sich rasch wie kaum eine andere medizinische Neuerung in England, Kontinentaleuropa und schließlich in der ganzen Welt.



*Die Pockenschutz-
impfung verbreitet
sich weltweit:
Australien 1923,
Amerika 1939*

DIE KÖRPEREIGENE ABWEHR

WECKEN, SCHULEN UND ERGÄNZEN



Weißer
Blutkörperchen
(hier neben
einem roten) sind
Immunzellen

Dass eine Impfung wie die von Jenner angewendete einen Krankheitsschutz erzielt, ist auf die Besonderheiten des Immunsystems zurückzuführen. Unter diesem Begriff fassen Mediziner alles im menschlichen Körper zusammen, was zur Abwehr von Fremdorganismen und -stoffen sowie von Krebszellen beiträgt: rund ein Dutzend verschiedener Arten von Zellen, die sich mit rund fünfzig hormonartigen Substanzen untereinander verständigen können; dazu zahlreiche weitere Wirksubstanzen.



Makrophagen
(große Fresszellen)
verändern auf der
Jagd nach Erregern
ihre Form

AKTIVE SCHUTZIMPFUNG

Bei James Phipps dürfte das Immunsystem so reagiert haben: Die verabreichten Kuhpockenviren trafen auf eine Armada von Zellen, die darauf spezialisiert sind, Fremdkörper zu erkennen. Diese Zellen sind so spezialisiert, dass jede von ihnen gewissermaßen mit genau einem Phantombild ausgestattet ist, wie ein Fremdkörper aussehen könnte. Einige wenige Zellen erkannten, dass ein Stück der Hülle der Kuhpockenviren ihrem Phantombild ähnelte. Daraufhin wurden sie aktiv: Sie vermehrten sich, und bildeten eine Abwehrwaffe speziell gegen diesen Erreger: Antikörper. Antikörper sind riesige Y-förmige Moleküle, die in Blut und Lymphe zirkulieren und sich an genau die erkannte Stelle der Erreger heften. Oft genügt das schon, um sie unschädlich zu machen. Zusätzlich stürzen sich aber weitere Moleküle des Immunsystems auf die mit Antikörpern markierten Stellen, und spätestens das leitet die vollständige Zerstörung der Erreger ein. Bis aber die Antikörperbildung nach dem Erstkontakt richtig anläuft, vergehen rund zehn Tage.

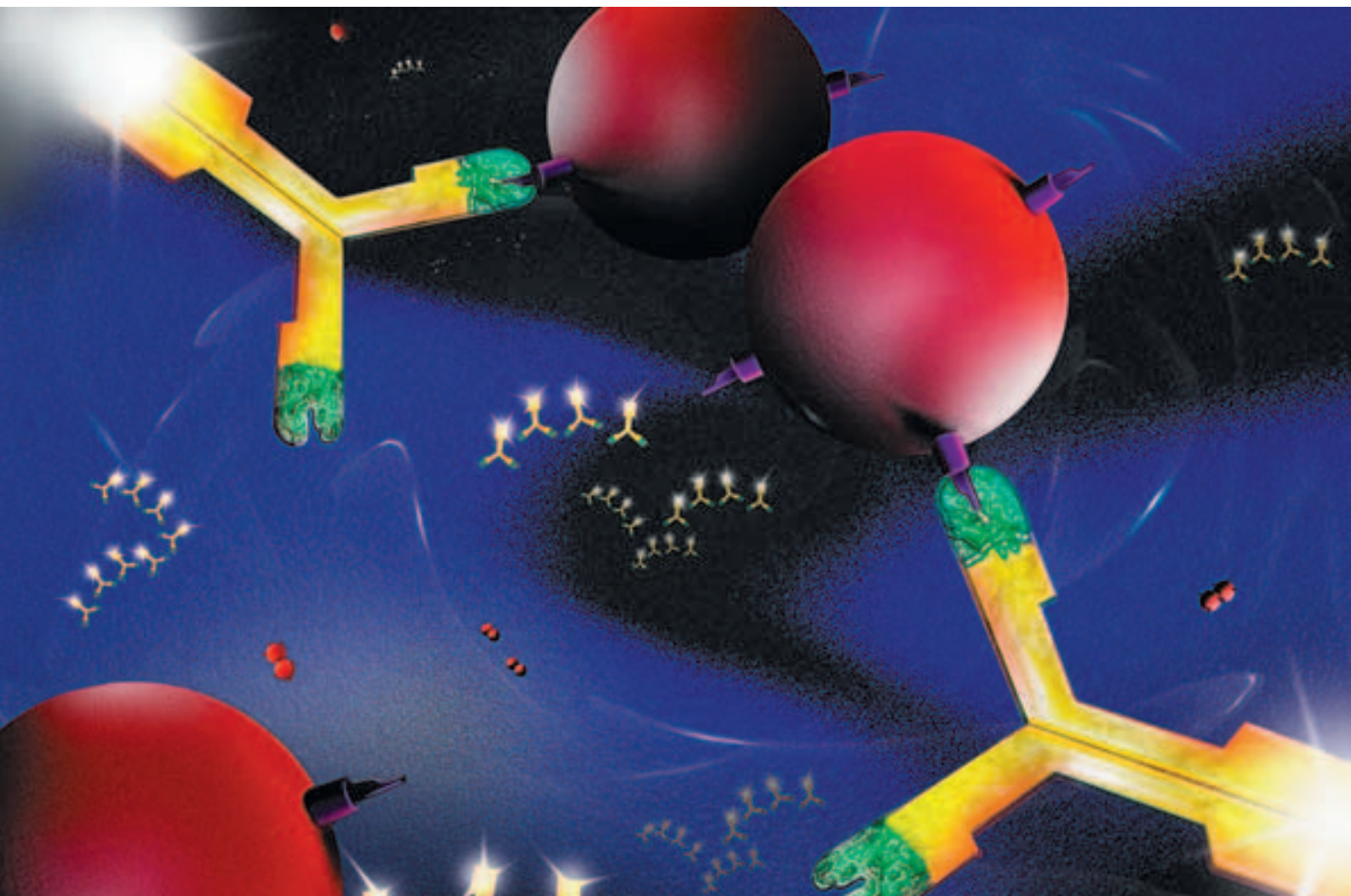
Das dürfte auch bei Phipps so gewesen sein. In jedem Fall standen große Mengen Antikörper bereit, als einige Wochen später die echten Pockenviren in den Körper gelangten. Die in Reaktion auf die Kuhpockenviren gebildeten Antikörper passten auch auf sie und leiteten sofort ihre Zerstörung ein.

Doch Impfungen wie diese haben noch einen zweiten Effekt: Während die Antikörper nicht dauerhaft im Blut zirkulieren, gehen aus den Abkömmlingen der

ursprünglichen Erkennenzellen einige „Gedächtniszellen“ hervor, die dauerhaft erhalten bleiben. Sollte Phipps in seinem Leben also noch einmal mit Pockenviren in Berührung gekommen sein, hätten seine Gedächtniszellen das sofort bemerkt und erneut die Produktion geeigneter Antikörper gestartet; und diesmal wesentlich schneller als beim Erstkontakt. So wären auch dann die Pocken bei ihm nicht ausgebrochen.

Schutzimpfungen, bei denen Erreger-spezifische Gedächtniszellen gebildet werden, die im Falle einer Infektion kurzfristig geeignete schützende Antikörper produzieren, heißen aktive Schutzimpfungen.

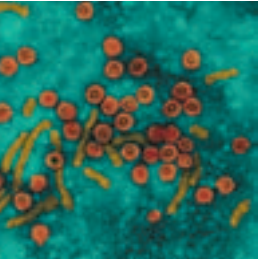
Immer muss ein Aktivimpfstoff Bestandteile enthalten, die dem gefährlichen Erreger ähneln und dem Immunsystem eine erste Infektion mit dem Erreger vorgaukeln, ohne selbst gefährlich zu sein. Dafür kommen verschiedene Materialien in Betracht:



- Erreger einer verwandten Tierkrankheit, die Menschen selbst nicht ernsthaft krank machen; oder Erreger der Menschenkrankheit selbst, allerdings von einem Stamm, den man durch Züchtung so verändert hat, dass er keine krank machenden Eigenschaften mehr besitzt. Impfstoffe, die darauf aufbauen, nennt man **Lebendimpfstoffe**. Lebendimpfstoffe schützen beispielsweise vor Mumps, Masern und Röteln. Auch Jenners Pockenimpfung und die bis vor einigen Jahren in Deutschland angewendete Polioschluckimpfung waren Lebendimpfungen. Mit Lebendimpfstoffen lässt sich oft ein lebenslang anhaltender Schutz erreichen.
- Intakte, aber abgetötete Erreger. Daraus werden **Totimpfstoffe** hergestellt; z.B. gegen die echte Grippe (Influenza). Einige von ihnen müssen mehrfach verabreicht werden, bis ein ausreichender Impfschutz aufgebaut ist; zudem sind mehrmals im Leben Auffrischimpfungen erforderlich.
- Einzelne Bestandteile eines Erregers, z.B. Eiweiße oder Kohlenhydrate aus seiner Hülle oder sein unwirksam gemachtes Gift (Toxin). Damit werden so genannte **Subunit-Impfstoffe** hergestellt, z.B. gegen Diphtherie.
- Seit 1986 gibt es auch so genannte **rekombinante Impfstoffe**. Sie enthalten ebenfalls markante Eiweiße, die für den Erreger typisch sind. Sie werden aber nicht aus dem Erreger selbst gewonnen, sondern in gentechnisch veränderten Zellkulturen nachgestellt. Das Oberflächeneiweiß, auf dem alle Impfstoffe gegen Hepatitis B beruhen, wird beispielsweise von Hefezellen produziert, auf die das entsprechende Erregergen zuvor übertragen worden war. Viele der derzeit in Forschung und Entwicklung befindlichen Impfstoffe werden so hergestellt, also sind rekombinant (vgl. S. 23).
- 2004 wurde sogar erstmals ein experimenteller **synthetischer Impfstoff** vorgestellt, der auf einem chemisch-erzeugten Impfmateriale, einem der Erregerhülle nachempfundenen Kohlenhydrat, basiert.

*Antikörper in Aktion:
Mit den Kontaktstellen an den Enden ihrer beiden Arme erkennen sie charakteristische Stellen an Erregern oder deren giftigen Produkten, binden sich daran und lösen damit ihre Vernichtung aus.*

Doch Erregermaterial ist nicht der einzige Bestandteil eines Impfstoffs. Oft müssen Impfstoffentwickler ihnen noch Zusatzstoffe (Adjuvantien) beigeben, die die Immunzellen zur Antikörperbildung anregen. Häufig wird beispielsweise Aluminiumhydroxid zugesetzt, das sich für diese Zwecke bewährt hat. Hersteller entwickeln derzeit synthetische Moleküle, die Bakterien-Erbmaterial nachempfunden sind, ohne Gene zu enthalten. Als Adjuvans in einem Impfstoff können sie anscheinend das Immunsystem hervorragend „aufwecken“ und zur Antikörperbildung bereit machen.



*Hepatitis B-Viren
(HBV)*

Geeignetes Erregermaterial und ein zuverlässiges Adjuvans zu finden, die zusammen das Immunsystem lang andauernd abwehrbereit machen und zugleich gut verträglich sind, gehört zu den Herausforderungen der Forscher und Entwickler bei den Arzneimittelherstellern. Hinsichtlich beider Bestandteile können sich Impfstoffe verschiedener Hersteller gegen die gleiche Krankheit deutlich unterscheiden.

Nach der Impfung muss das Immunsystem in jedem Fall selbst aktiv werden, um den Immunschutz aufzubauen – genau wie bei einer echten Infektion. Und Impfstoffforscher haben festgestellt, dass das oftmals erheblich besser und dauerhafter geschieht, wenn man die Impfung mehrere Male im Abstand von Wochen oder Monaten wiederholt. Das ist der Grund, warum für die meisten Impfungen nicht nur eine Spritze genügt.

GELIEHENE IMMUNITÄT: DIE PASSIVE SCHUTZIMPFUNG

Neben der aktiven gibt es eine passive Schutzimpfung, auch passive Immunisierung genannt. Bei einer solchen Impfung wird gewissermaßen eine Aktivimpfung von einem Organismus auf einen anderen übertragen. Genauer: Die Antikörper, die nach einer Aktivimpfung gebildet wurden, werden aus dem Blut gesammelt, gereinigt und einem anderen Patienten gespritzt. Bei dem verteilen sie sich im Körper und wirken, als hätte sie der Patient selbst gebildet.

Hergestellt werden die Passivimpfstoffe aus Blutkonserven von Menschen, Pferden oder anderen Tieren, die nach einer Aktivimpfung große Mengen an Antikörpern gebildet haben.

Diese Antikörper sind sofort abwehrbereit – man muss nicht wie bei der Aktivimpfung Tage oder Wochen auf den Aufbau des Schutzes warten. Eine Passivimpfung ist deshalb meist dann angebracht, wenn eine Infektion mit einem Erreger bereits stattgefunden hat oder vermutet wird. So wird sie typischerweise nach dem Biss eines tollwütigen Tieres oder bei Gefahr einer Tetanusinfektion durch eine Verletzung durchgeführt. Auch Antiseren gegen Schlangen- oder Skorpiongifte sind Passivimpfstoffe.

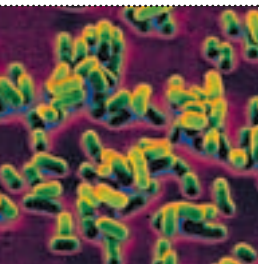
Die passive Immunisierung ist leider nicht von Dauer, sondern auf wenige Wochen bis Monate beschränkt. Denn anders als bei der Aktivimpfung wird

kein immunologisches Gedächtnis aufgebaut: Wenn die übertragenen Antikörper abgebaut sind, ist auch der Schutz gegen den Krankheitserreger wieder verschwunden.

Bei der Passivimpfung handelt es sich also um einen „geliehenen“ Immunschutz, der einen Vorgang aus der ersten Phase unseres Lebens kopiert: Im Mutterleib werden ab der 20. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt ständig mütterliche Antikörper durch die Plazenta in den Fetus transportiert. Diese passive Immunisierung verleiht dem Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten den so genannten „Nestschutz“. Dazu kommen bei gestillten Kindern noch weitere Antikörper aus der Muttermilch. Damit wird die Zeit überbrückt, bis das Immunsystem des Säuglings voll funktionsfähig ist.



IMPFUNGEN – WIRKSAMER SCHUTZ



Pest-Erreger:
Yersinia pestis

In Deutschland besteht keine Impfpflicht. Stattdessen gibt es „öffentliche Impfempfehlungen“. Dieses Vorgehen beruht auf dem Prinzip des aufgeklärten Bürgers, der sich freiwillig, verantwortungsbewusst und auch zum Wohle der Allgemeinheit einer Schutzimpfung unterzieht. Bei der Auswahl der öffentlich empfohlenen Schutzimpfungen oder der Einführung neuer Schutzimpfungen berät die Ständige Impfkommission, kurz STIKO, am Robert Koch-Institut in Berlin die Gesundheitsbehörden der Länder. Die Impfempfehlungen werden alle ein bis zwei Jahre aktualisiert, zuletzt im Juli 2004, und im Epidemiologischen Bulletin sowie im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht.

Die STIKO rät heute (www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/2004/30_04.PDF), Kinder gegen zehn Erkrankungen vorbeugend impfen zu lassen: Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Polio (Kinderlähmung), *Haemophilus influenzae* b, Hepatitis B, Mumps, Masern, Röteln und Windpocken. Dank moderner Kombinationsimpfstoffe genügen heute sieben Injektionen im Verlauf von zwei Jahren für einen vollständigen Impfschutz. Zwei davon können gleichzeitig erfolgen.

Um die Zahl der Injektionen weiter auf sechs zu verringern, entwickeln mehrere Unternehmen derzeit Kombinationsimpfstoffe gegen Mumps, Masern, Röteln und Windpocken zugleich. Der erste könnte schon 2005 die Zulassung erhalten.

Die in Deutschland eingesetzten Impfstoffe werden gut vertragen – eine vorübergehende Erhöhung der Körpertemperatur, wie sie einige Geimpfte erleben, ist eine natürliche Reaktion. Bei Totimpfstoffen kann es vorübergehend zu Rötungen, Schwellungen oder Schmerzen im Einstichbereich kommen. Schwere Impffolgen wurden für fast alle Impfstoffe in den letzten Jahren überhaupt nicht mehr beobachtet; lediglich bei einer Impfung gegen die Masern kann es in sehr seltenen Fällen zum Ausbruch der Krankheit selbst kommen, aber auch dann ohne die gefährlichen Komplikationen einer durch Ansteckung hervorgerufenen Infektion. Im Zeitraum 1995 bis 1999 wurden bei 10,8 Mio. Impfungen 19 Verdachtsfälle von Impfmasern gemeldet.

Schutzimpfungen sind nicht nur wirksam, sondern auch kostengünstig. So kostet das von der STIKO empfohlene Impfprogramm für ein Kind in den ersten beiden Lebensjahren nur rund 450 Euro. In den weiteren Lebensjahren muss nach Angaben des Fritz Beske Instituts für Gesundheits-System-Forschung, Kiel, für die empfohlenen Standard- und Auffrischimpfungen rund 7,50 Euro angesetzt werden. Insgesamt entfielen auf Impfungen im Jahr 2002 gerade einmal 0,5 Prozent der Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherungen (Reiseimpfungen, die privat zu bezahlen sind, sind darin nicht enthalten).

Leider ist die Impfakzeptanz in Deutschland nur unzureichend: nur 59 Prozent der empfohlenen Impfungen werden durchgeführt (Fritz Beske Institut 2004). Nach einer Untersuchung des Robert Koch-Institutes beruht dies weniger auf „Impfgegnerschaft“ als vielmehr auf „mangelndem Bewusstsein über die Gefährdung durch Infektionskrankheiten sowie unzureichendem Wissen um den Nutzen und die Notwendigkeit von Schutzimpfungen in weiten Teilen der Bevölkerung und bei Ärzten“. Anders gesagt: Je weniger die Gefahr tödlicher oder komplikationsreicher Infektionskrankheiten präsent ist, desto mehr erscheint das Impfen nicht als wertvoller Schutz, sondern als Belastung.

Impfdefizite werden vor allem bei den so genannten Kinderkrankheiten Masern, Mumps, Röteln und Keuchhusten festgestellt. So prangerte die WHO im Juni 2004 Deutschland wegen der schlechten Impfsituation bei Masern an. Auch bei anderen Krankheiten, denen durch eine Impfung vorgebeugt werden kann, nimmt Deutschland im europäischen Vergleich nur einen mittleren bis hinteren Rang ein. Die größten Impflücken wurden bei Erwachsenen festgestellt, da diese nur unzureichend die empfohlenen Auffrischungsimpfungen gegen Tetanus und Diphtherie erhalten haben.

Auch die ab 60 Jahren empfohlenen Schutzimpfungen gegen die echte Grippe und Lungenentzündung verursachende Pneumokokken werden nur von vergleichsweise wenigen genutzt. Für die echte Grippe hat das Fritz Beske Institut vorgerechnet, dass die Impfträgheit in Deutschland durchschnittlich zu 4,8 Millionen Erkrankungen, 18.750 Krankenhausbehandlungen und 10.000 Todesfällen pro Jahr führt. Bezieht man auch die Arbeitsunfähigkeitsfälle ein, errechnen sich jährliche Kosten von etwa 3 Milliarden Euro durch diese meistunterschätzte Infektionskrankheit.

Die Experten empfehlen gezielte Aufklärungskampagnen, um die Schutzimpfungen wieder mehr im Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung und der



*Rubula-Viren
verursachen Mumps*

Ärzte zu verankern. Jeder Besuch beim Arzt solle genutzt werden, um den Impfschutz zu überprüfen und gegebenenfalls aufzufrischen oder neue Impfungen vorzunehmen.

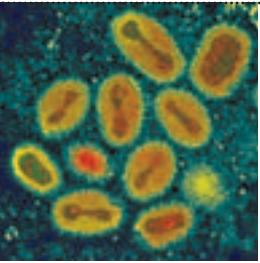
Noch vor rund 100 Jahren war die Situation in Deutschland eine ganz andere. Infektionskrankheiten wie Pest, Pocken, Cholera oder Tuberkulose zählten zu den häufigsten Todesursachen. Um das Jahr 1900 starben im Deutschen Reich alljährlich 65.000 Kinder allein an Keuchhusten, Diphtherie und Scharlach. Die weltumspannende Grippe-Epidemie von 1918/19 kostete in wenigen Monaten mehr als 40 Millionen Menschen das Leben – mehr als die Kriegshandlungen des Ersten Weltkriegs. Bei vielen der genannten Krankheiten waren es neben verbesserten Hygienemaßnahmen vor allem die Impfungen, durch die die Krankheiten zurückgedrängt werden konnten. Einige Beispiele dafür, wie nachhaltig sich die Situation durch die Entwicklungen der Impfstoffforscher zum Besseren wenden ließ, schildert das folgende Kapitel.

Im Impfpass werden alle Impfungen festgehalten



KRANKHEITEN

WERDEN ZURÜCKGEDRÄNGT



*Pockenviren:
Variola maior*

Die Pockenschutzimpfung hat im 20. Jahrhundert ein in der Medizin bislang einzigartiges Ereignis ermöglicht: die Auslöschung einer Krankheit. Die Geschichte beginnt Mitte der 60er Jahre, als weltweit noch 10 bis 15 Millionen Menschen jährlich an den Pocken erkrankten, 1,5 bis zwei Millionen daran verstarben und sich die Krankheit in 30 Ländern der Erde als gefürchteter Dauergast eingenistet hatte. Damals beschloss die Weltgesundheitsorganisation WHO ein gigantisches Impfprogramm, das „Intensified Smallpox Eradication Program“ (Verstärktes Programm zur Ausrottung der Pocken).

Die Strategie basierte darauf, dass die echten Pocken nur einen Wirt haben – den Menschen; und es sah vor, selbst in der hintersten Ecke der Welt erkrankte Personen ausfindig zu machen und alle Menschen in deren direkter Umgebung zu impfen. Möglichst viele sollten immunisiert werden, um so die Anzahl derer zu verringern, die infiziert werden und das Virus weitergeben konnten. Wenn es keine Menschen mehr gäbe, die sie befallen könnten, würden die Viren einfach verschwinden – so das Kalkül.

Der ehrgeizige Plan ging auf: Das Pockenvirus wurde systematisch zurückgedrängt. 1970 wurde es in Westafrika, 1971 in Zentralafrika und Südamerika und 1972 in Indonesien ausgerottet. In Bangladesch als letztem Land auf dem indischen Subkontinent war die Krankheit 1976 eliminiert, es folgte Ostafrika, in Äthiopien traten die letzten Fälle im August 1976 und in Kenia im Januar 1977 auf. Schließlich war das Pockenvirus auf Somalia beschränkt. Dort kam es im Frühjahr 1977 nochmals zu über 3.000 Erkrankungen, die aber mit einem sofortigen Notimpfprogramm der Weltgesundheitsorganisation zurückgedrängt werden konnten.

Der letzte Mensch, der „natürlich“ an Pocken erkrankte, war Ali Maow Maalin, der 23 Jahre alte Koch des Krankenhauses in der somalischen Stadt Merca. Wie die akribischen Nachforschungen ergaben, hatte Ali am 12. Oktober 1977 wenige Minuten Kontakt mit zwei Pockenkranken aus einem Nomadenlager, die auf



*Ali Maow Maalin,
ein Koch aus Somalia,
ist der letzte Mensch,
der „natürlich“ an
Pocken erkrankte.
Er überlebte.*

dem Weg in ihre Quarantänestation kurzfristig im Krankenhaus in Merca untergebracht waren. Ali, der für einige Zeit in einem Impfteam mitgearbeitet hatte, selbst aber nicht erfolgreich geimpft war, fühlte sich zehn Tage später krank und fiebrig und wurde mit Malariaverdacht in die Klinik eingewiesen. Erst am 30. Oktober und nach zahllosen Kontakten mit anderen Menschen wurde die richtige Diagnose gestellt – nachdem Ali Maalin selbst die Vermutung geäußert hatte, an Pocken erkrankt zu sein. Daraufhin wurden 54.777 Personen geimpft; nachfolgende Kontrollen über zwei Jahre ergaben, dass kein neuer Fall am Horn von Afrika mehr aufgetreten war. Maalin überlebte seine Pockenerkrankung.

Nur noch einmal sollte das Virus zuschlagen. Im August 1978 erkrankten zwei Personen im englischen Birmingham: die Fotografin des Anatomischen Instituts und ihre Mutter. Die Fotografin erlag den Pocken, ihre Mutter überlebte. Vermutlich waren die Pockenviren aus dem mikrobiologischen Labor über die Lüftung in den Arbeitsraum der Fotografin verschleppt worden. Bei diesen beiden tragischen Fällen blieb es. Am 8. Mai 1980 erklärte die Weltgesundheitsversammlung die Welt für pockenfrei.

Letzte infektiöse Pockenviren finden sich nur noch in zwei Hochsicherheitslabors, im Center for Disease Control in Atlanta, USA, und im staatlichen Institut für Virologie und Biotechnologie in Kolzowo bei Nowosibirsk in Russland. Die bereits beschlossene Vernichtung dieser letzten Vorräte wurde mehrmals verschoben, zuletzt von der Weltgesundheitsorganisation im Mai 2002. Derzeit, so die Abwägung der WHO, sei es wichtiger, Pockenviren für die Impfstoffforschung weiter zur Verfügung zu halten. Jedoch soll über die Vernichtung erneut bis spätestens 2005 beraten werden.

OFFENSIVE GEGEN DIE KINDERLÄHMUNG

Ein Zuckerwürfel und ein Kind im Rollstuhl. Mit diesem Bild und dem Slogan „Schluckimpfung ist süß, Kinderlähmung ist grausam“ bekämpften deutsche Gesundheitsbehörden in den 60er-Jahren eine Seuche, die zu Beginn des Jahrhunderts die westliche Welt heimgesucht hatte: die Kinderlähmung, wissenschaftlich Poliomyelitis, kurz Polio. Auslöser dieser Krankheit ist das Poliovirus. Die gefürchteten Lähmungen entstehen, wenn sich der Erreger in Nervenzellen vermehrt, die Bewegungen steuern. Befallen die Viren die Nerven der Atemmuskulatur, können die Betroffenen ersticken, wenn ihre Atmung nicht durch eine

„eiserne Lunge“ aufrechterhalten wird. In diesem röhrenförmigen Apparat mussten sie bis zum Abklingen der Infektion ausharren.

Noch im Jahr 1960 erkrankten in der Bundesrepublik etwa 4.000 Kinder und Erwachsene, 800 starben daran, etwa 2.000 blieben lebenslang behindert, viele zwang das Leiden in den Rollstuhl. In der DDR hingegen kam es in den Jahren 1960 und 1961 zusammengekommen nur zu 130 Polioerkrankungen; denn hier hatte man bereits mit Schluckimpfungen begonnen. Die Bundesrepublik folgte 1962.

Die Grundlagen für diese Impfung wurden einige Jahre zuvor gelegt. So entwickelte der amerikanische Wissenschaftler Jonas Salk Anfang der 50er Jahre einen Totimpfstoff, der unter die Haut oder in den Muskel injiziert wird. Zu erfolgreichen Massenimpfungen kam es, als Salks Landsmann Albert Sabin 1955 die einfach zu handhabende Schluckimpfung mit vermehrungsfähigen Viren einführte. Die Virulenz (d.h. die krank machende Wirkung) der Viren in dieser so genannten Lebend-Vakzine war durch genetische Veränderungen in den Viren, die bei ihrer Vermehrung in Zellkulturen aufgetreten waren, abgeschwächt. In sehr seltenen Fällen können die Impfviren im Darm ihre Virulenz zurückgewinnen. Es besteht dann bei den Geimpften und ihren Kontaktpersonen die Gefahr einer „Impfpoliomyelitis“. Nach Angaben der WHO kommt es dazu einmal bei 3,3 Millionen Impfungen. In Deutschland empfiehlt daher die Ständige Impfkommission, für die Impfung gegen Polio nur noch inaktivierte Polio-Vakzine/ Totimpfstoffe zu verwenden.

Die WHO formulierte bereits 1988 das ehrgeizige Ziel, Polio als zweite Infektionskrankheit auszurotten. Das wollen sie und ihr Hauptsponsor, Rotary International, bis 2005 erreicht werden. Dass die Ausrottung grundsätzlich möglich ist, steht mittlerweile außer Zweifel. Die praktische Umsetzung der erforderlichen Impfkampagne ist allerdings schwieriger als bei den Pocken: Drei Impfungen statt nur einer sind erforderlich, und der Schluckimpfstoff ist wärmeempfindlich, was logistische Probleme bereitet. Forschende Arzneimittelhersteller haben mittlerweile Milliarden von Impfdosen zu Vorzugskonditionen für die Kampagne geliefert, und mehrere engagieren sich zusätzlich auch finanziell oder mit Impfstoffspenden.

Dank der Kampagne gelten die meisten Regionen der Erde mittlerweile als poliofrei. In Nord- und Südamerika wurden schon seit 1991 keine Fälle mehr beobachtet. Im Jahr 2000 konnte die Westpazifische Region, zu der die Volksrepublik China und 36 weitere asiatische Länder gehören, für poliofrei erklärt



Jonas Salk
(1914-1995)

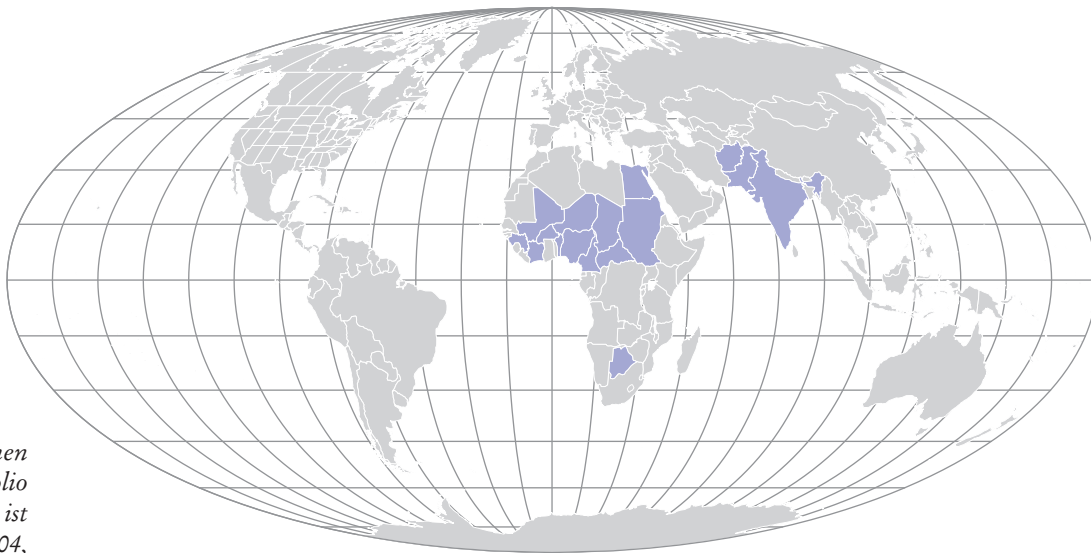
Albert Bruce Sabin
(1906-1993)

werden, 2002 dann auch Europa, die Staaten der ehemaligen Sowjetunion und der Nahe Osten. Die letzten Poliokrassen in Europa (die sich nicht andernorts infiziert hatten) waren 2001 drei bulgarische Kleinkinder, die nicht geimpft waren. Damals wurden daraufhin 17.000 Kinder in der gefährdeten Region geimpft. In Deutschland gab es den letzten „einheimischen“ Poliofall bereits 1986, die beiden letzten im Ausland erworbenen Erkrankungen 1992.

Bis Ende 2003 konnte Polio auch in den übrigen Teilen der Welt – Afrika und Zentralasien – auf nur noch sechs Länder und wenige hundert Fälle im Jahr zurückgedrängt werden. Aber seither breitete sich die Krankheit leider wieder – ausgehend von einer nigerianischen Provinz, die wegen Bedenken gegen den Impfstoff zeitweilig keine Impfkampagne zuließ – auf zehn afrikanische Länder aus. Im Juni 2004 konnte die nigerianische Provinzregierung endlich von der Unbedenklichkeit der verwendeten Impfstoffe überzeugt werden, und die Impfungen wurden wieder aufgenommen. Mittlerweile melden aber schon zwei



Länder, in denen
2004 noch Polio
aufgetreten ist
(Stand: Sep. 2004,
Quelle: WHO)



Schüler in Neu
Delhi, Indien,
engagieren sich
für den „National
Immunization
Day“

weitere afrikanische Länder neue Poliofälle. Die WHO wird nun versuchen, durch Impfung von 74 Millionen Kindern in 22 afrikanischen Ländern bis Ende 2004 die Krankheit wieder einzudämmen. So kann es doch noch gelingen, Afrika und schließlich die ganze Welt von Polio zu befreien, wenn auch nicht mehr 2005. Der aktuelle Stand der Poliokampagne ist unter www.polioeradication.org im Internet abrufbar.

Konsequente Polioimpfungen werden auch dann notwendig bleiben, wenn jahrelang kein Krankheitsfall mehr aufgetreten ist. Denn noch lange werden Infizierte, die keine Symptome zeigen, das Virus ausscheiden und andere gefährden.

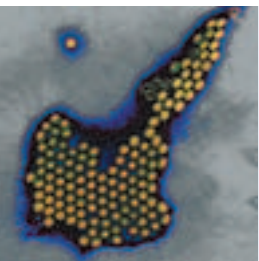
EIN HEILSERUM GEGEN DIPHtherIE

Impfkampagne der
WHO in den
Straßen von Neu
Delhi

Askara heißt die Krankheit im Talmud. Der Tod, wird dort beschrieben, trete durch Ersticken ein – die „schwerste der 903 Todesarten“. Mit Askara ist die Diphtherie gemeint; eine Seuche, die Jahrhunderte lang ihre Opfer vor allem unter Kindern suchte. Noch in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts schlug der „Würgeengel der Kinder“ in Deutschland häufig zu: Von 1881 bis 1886 starben allein in Preußen jährlich etwa 36.000 Kinder unter fünf Jahren den Ersti-

ckungstod. Bei Drei- bis Fünfjährigen war die Diphtherie die häufigste Todesursache.

Heute erinnert sich hierzulande kaum einer mehr an die bedrohliche Seuche. Möglich gemacht haben das ein wirksamer Impfschutz und verbesserte hygienische Verhältnisse. Schon 1974 gab es nur noch 17 Fälle. In den Jahren danach dachte niemand daran, dass die alte Plage wieder auferstehen könnte. Zwei Jahrzehnte später erlebt die tot geglaubte Krankheit jedoch eine Renaissance. Eine ständige Bedrohung ist sie nach wie vor in weiten Teilen der Welt, zum Beispiel in Brasilien, Nigeria, Indonesien und Indien. Im vergangenen Jahrzehnt kam es zu größeren Diphtherie-Epidemien in den Ländern der GUS. Dank umfangreicher Impfkationen haben sich die Krankheitsfälle seit 1995 wieder zurück entwickelt. Zwar gibt es in Deutschland seit 1984 nur noch Einzelfälle dieser Erkrankung und etwa neunzig Prozent der Kinder sind geimpft; dreißig bis siebenzig Prozent der Erwachsenen haben jedoch keinen oder nur einen minimalen Immunschutz. Die Immunitätslücken entstehen, wenn die Schutzwirkung der Impfung im Kindesalter nachlässt und nicht wieder aufgefrischt wird.



*Polio-Erreger:
Picorna-Viren*

WOGEGEN MAN IMPFEN KANN

In Deutschland stehen Einzelimpfstoffe oder Kombinationsimpfstoffe gegen folgende Infektionskrankheiten zur Verfügung:

- Cholera
- Diphtherie
- FSME (Frühsommerhirschhautentzündung)
- Gelbfieber
- Grippe (Influenza)
- *Haemophilus influenzae* b
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Keuchhusten (Pertussis)
- Masern
- Meningokokken-Hirnhautentzündung
- Mumps
- Pneumokokken-Infektionen (z.B. Lungenentzündung)
- Polio (Kinderlähmung)
- Röteln
- Scheidenentzündung durch Bakterien oder Trichomonaden
- Tetanus (Wundstarrkrampf)
- Tollwut
- Tuberkulose
- Typhus
- Windpocken

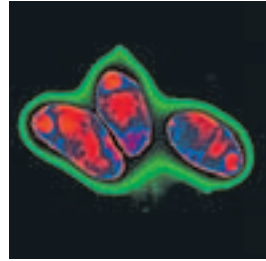
Die Entwicklung des Impfstoffs gegen die Diphtherie ist ein bedeutendes und spannendes Kapitel in der Medizingeschichte. Den Verursacher der Krankheit, ein Bakterium, entdeckte Friedrich Löffler, ein Mitarbeiter von Robert Koch im Jahr 1884. Vier Jahre später erkannten die Bakteriologen Pierre Roux und Alexandre Yersin, Mitarbeiter des weltberühmten Mikrobiologen Louis Pasteur, dass nicht das „Löffler-Bazillus“, sondern sein Gift (Toxin) die eigentliche Ursache der Krankheit ist. Im Jahr 1890 experimentierten der Arzt Emil von Behring und sein japanischer Kollege Shibasaburo Kitasato mit dem Toxin. Sie injizierten kleine Mengen davon in Meerschweinchen und Kaninchen und machten eine erstaunliche Entdeckung: Im Blut der Tiere tauchten „Antitoxine“ auf, die das Toxin unschädlich machten. Was Behring und Kitasato entdeckt hatten, waren die Wunderwaffen des Immunsystems, die Antikörper (s. S. 7).

Bald stellte sich heraus, dass sich diphtheriekranken Tiere heilen ließen, indem man ihnen die von Blutzellen gereinigte Blutflüssigkeit, das Serum, immuner Tiere übertrug (denn darin waren die Antikörper enthalten). Am Heiligabend des Jahres 1891 wurde erstmals ein Mädchen, das an Diphtherie erkrankt war, mit dem „Diphtherieheilserum“ behandelt. Wenige Tage später war das Kind von der Krankheit genesen. Paul Ehrlich, der das Heilserum mitentwickelt hatte, nannte dieses neue Verfahren „passive Immunisierung“. Im Jahr 1913 sorgte Emil von Behring erneut für Aufsehen: Er hatte einen Impfstoff gegen die Diphtherie entwickelt. Er bestand aus einem Toxin-Antitoxin-Gemisch und wurde 1937 für die vorbeugende aktive Diphtherieschutzimpfung in Deutschland generell eingeführt.

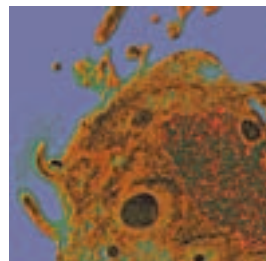
Moderne Impfstoffe hingegen enthalten ein Toxoid – eine unschädlich gemachte Form des Diphtherie-Gifts. Es veranlasst Zellen des Immunsystems, Antikörper herzustellen, die auch das echte Gift neutralisieren können. Wenn Diphtherie-Erreger in den Körper eindringen, sind die Antikörper sofort zur Stelle. Die Diphtherieimpfung ist heute Standard und wird schon Säuglingen gegeben.

DAS AUS FÜR DIE MASERN?

An Masern erkrankten in den 70-er Jahren in Deutschland noch um die 15.000 Personen pro Jahr; dank Impfungen sind es heute meist unter 1.000. Gefährlich ist die Viruskrankheit, weil sie nicht selten mit Komplikationen einhergeht.



*Diphtherieerreger:
Corynebacterium
diphtheriae*



*Morbilliviren, die
Erreger der Masern*

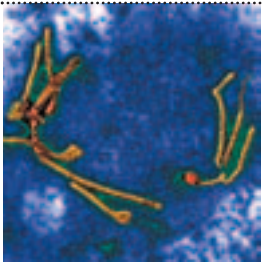
Gefürchtet sind vor allem lebensgefährliche Hirnentzündungen. Weltweit fallen jährlich fast 900.000 Menschen, meist Kinder, den Masern zum Opfer.

Um den Masern den Boden zu entziehen, müssen mehr als 95 Prozent der Kinder geimpft sein. Finnland und Schweden haben das erreicht, und dort sind die Masern nahezu ausgerottet. In Deutschland haben durchschnittlich 92 Prozent der Schulkinder wenigstens eine von zwei Impfungen erhalten, doch nur 30 Prozent auch die zweite. In Gebieten mit unterdurchschnittlicher Durchimpfung kommt es immer wieder zu größeren Ausbrüchen wie zuletzt 2001/2002 im Raum Coburg.

Im Jahr 2001 startete die WHO zusammen mit dem Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen UNICEF eine Initiative mit dem Ziel, bis 2005 die Zahl der Maserntoten zu halbieren. Bis Ende 2002 hatte sie es bereits geschafft, sie auf rund zwei Drittel des Ausgangswertes zu senken. Bis 2010 hofft man, die Masern in Europa als dritte Infektionskrankheit ganz auszurotten, langfristig sogar weltweit. Die deutsche Gesundheitspolitik hat sich die Ausrottung der Masern in Deutschland zum erklärten Ziel gesetzt.



ARZNEIMITTELFORSCHER SCHAFFEN NEUE IMPFSTOFFE



*Ebola-Viren:
Filoviridae*

Mag die permanente Bedrohung durch Krankheitserreger aus dem Bewusstsein der Menschen der westlichen Welt auch weitgehend verschwunden sein – weltweit führen sie noch immer mit weitem Abstand die Rangliste der Todesursachen an. Mehr als 20 bedrohliche Infektionskrankheiten lassen sich heute mit Impfungen verhüten. Doch gegen viele häufige oder bedrohliche Infektionskrankheiten gibt es bislang keinen solchen Schutz, etwa gegen HIV/Aids, Malaria, verschiedene Durchfallerkrankungen. Neue Infektionsgefahren wie SARS sind aufgetreten, längst besiegt geglaubte Seuchen wie die Tuberkulose wieder aufgeflammt, Resistenzentwicklungen gegen bislang bewährte Medikamente, etwa bei Aids oder Malaria, nehmen zu. Über zwölf Millionen infektionsbedingte Todesfälle, schätzt die WHO, könnten jährlich weltweit verhindert werden, wenn es genügend wirksame und praktikable Impfstoffe gäbe.

Doch moderne Methoden der Molekularbiologie, Gentechnologie und Zellkultivierung haben der Impfstoffforschung und -entwicklung mittlerweile zu einem beachtlichen Innovationsschub verholfen und die Chancen für die Entwicklung der dringend benötigten Impfstoffe erheblich verbessert.

NEUE IMPFSTOFFE DURCH GENTECHNIK

Eine dieser Methoden ist die Gentechnik. Der Hepatitis-B-Impfstoff gilt als einer ihrer ersten großen Erfolge; er ist schon seit 1986 verfügbar. Rund 350 Millionen Menschen sind mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert, etwa ein bis zwei Millionen Menschen sterben jährlich daran, vor allem durch Leberkrebs als Infektionsfolge. Um den Impfstoff herzustellen, isolierten Arzneimittelforscher aus dem Virus zunächst die Erbanlage für eines seiner Oberflächeneiweiße. Die schleusten sie in Zellen der Bäckerhefe. Diese Zellen und alle ihre Nachfahren produzieren seither dieses Eiweiß, das wie bei einem Subunit-Impfstoff verarbeitet wird (vgl. Seite 9). Da die Produktion ohne Hepatitis-B-Viren auskommt,

WETTSTREIT MIT VERWANDLUNGSKÜNSTLERN

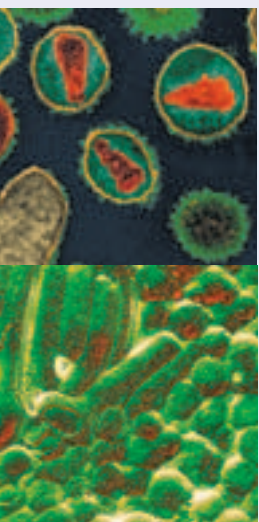
Gegen die echte Grippe muss jährlich ein neuer Impfstoff entwickelt werden; ältere Impfstoffe büßen schnell ihre Wirksamkeit ein. Schuld daran sind die Verwandlungskünste der Grippeerreger, die innerhalb einiger Monate ihr Äußeres so weit verändern können, dass das Immunsystem, auf das ältere Erscheinungsbild trainiert, die neuen Eindringlinge nicht schnell genug erkennt, um den Ausbruch der Krankheit verhindern zu können.

Ursache für die Verwandlung der Viren sind zufällige Veränderungen in ihren Genen, die sich allmählich ansammeln; Wissenschaftler sprechen von Antigendrift. Zusätzlich kreuzen sich gelegentlich verschiedene Grippevirenstämme miteinander, woraus „Mischlingsviren“ hervorgehen, deren Oberfläche Merkmale von beiden Stämmen zeigt und sich damit erheblich von beiden „Elternstämmen“ unterscheidet.

So ist es nötig, jedes Jahr einen neuen Totimpfstoff auf der Grundlage der jeweils aktuellsten Virenstämme zu entwickeln und in ausreichenden Mengen zu produzieren; zur Produktion werden befruchtete Hühnereier mit den Viren infiziert. Von der Auswahl der Virenstämme durch die WHO bis zur Auslieferung der Impfstoffe, die die verschiedenen Hersteller darauf aufbauend entwickelt und produziert haben, vergehen aber leider mindestens sechs Monate. Da kann es vorkommen, dass sich die Viren in der Zwischenzeit weiter fortentwickelt haben. Aber auch in diesen Fällen kann das Impfen die Ansteckungsgefahr um etwa 70 Prozent senken und schwere Komplikationen und Todesfälle vermeiden helfen. Die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut empfiehlt deshalb auch eine jährliche Impfung vor allem bei älteren Menschen mit chronischen Erkrankungen.

Das derzeitige Produktionsverfahren hat einen Nachteil: Da die Lieferung befruchteter Eier (Eier aus dem Supermarkt sind ungeeignet) langfristig geplant werden muss, ist keine kurzfristige Ausweitung der Impfstoffproduktion möglich. Seit kurzem kann ein Hersteller einen Impfstoff anbieten, für den die Viren in riesigen Tanks (Fermentern) mit Säugetierzellen vermehrt werden. Weitere Hersteller folgen; ihre Anlagen entstehen derzeit u.a. in Marburg und im niederländischen Weesp. Im Fall erhöhten Bedarfs können dann kurzfristig ein paar Fermenter mehr in die Produktion einbezogen werden.

Auch andere Krankheitserreger zeigen das Phänomen rascher Oberflächenveränderungen, etwa Aidsviren und Malariaerreger. Das ist einer der Gründe, weshalb bis heute kein Impfstoff gegen sie entwickelt werden konnte. Trotzdem sind nach etlichen Fehlschlägen inzwischen wieder neue Impfstoffe in Entwicklung, z.T. schon in klinischen Prüfungen. Anders als bei der Grippe versuchen die Wissenschaftler hier aber nicht, mit der Oberflächenverwandlung Schritt zu halten, sondern das Immunsystem auf wenig veränderliche Eiweiße der Erreger zu lenken.



HIV-Viren

*Influenza-Viren,
die Erreger der
echten Grippe*

ist der Impfstoff ohne jedes Ansteckungsrisiko für das Personal des Herstellers und für die Geimpften.

Hilfreich ist Gentechnik auch, wenn sich zeigt, dass ein Erreger ausgerechnet das Eiweiß, das die wirksamste Abwehrreaktion hervorruft, nur in winzigen Mengen bildet. Oder wenn sich der Erreger gar nicht außerhalb des Körpers vermehren lässt. Früher hätte man in beiden Fällen keine Möglichkeit gehabt, die für die Impfstoffproduktion nötigen Erregereiweiße in ausreichenden Mengen zu gewinnen. Heute kann man sie unabhängig vom Erreger einfach von gentechnisch veränderten Zellen herstellen lassen und zu einem Impfstoff verarbeiten. Molekularbiologie und Gentechnik ermöglichen sogar, direkt im Erregergenom nach Genen zu fahnden, die für mutmaßlich impfstoffgeeignete Eiweiße stehen. Die Zuverlässigkeit der Vorhersage muss hierfür allerdings noch stark verbessert werden.

Mit Hilfe der genannten Methoden haben die Wissenschaftler der Impfstoffhersteller mittlerweile auch Impfstoffe geschaffen, die vor Gürtelrose, Genitalherpes, Hepatitis C und E schützen sollen – Krankheiten, denen man bisher nicht vorbeugen kann. Die Impfstoffe werden derzeit in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit getestet. Intensiv vorangetrieben wird auch die Entwicklung von – ebenfalls gentechnischen – Impfstoffen gegen Humane Papilloma-Viren (HPV). Die Erreger, die beim Geschlechtsverkehr übertragen werden, können Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) hervorrufen, an dem weltweit rund 450.000 Frauen pro Jahr neu erkranken, davon 6.800 in Deutschland. Derzeit werden zwei Impfstoffe in klinischen Studien geprüft. Wenn sie die Zulassung erlangen und sich dann die Mädchen und Jungen ganzer Jahrgänge impfen lassen, dürfte diese Krebsart kaum noch auftreten.

Auch die Herstellung von Passiv-Impfstoffen, also Antikörpern (vgl. S. 10), kann durch Gentechnik vereinfacht werden. In der Natur werden Antikörper nur von Wirbeltieren gebildet. Die Gene dafür lassen sich aber auf Pflanzen (etwa Kartoffeln oder Tabak) übertragen, die daraufhin die Antikörper produzieren. Die gereinigten Antikörper lassen sich dann zum Impfen verwenden. Derzeit werden erste klinische Studien mit solchen „Plantikörpern“ durchgeführt.

ERKRANKUNGEN, GEGEN DIE IMPFUNGEN IN KLINISCHER ENTWICKLUNG SIND (AUSWAHL)

Schutzimpfungen:

- Durchfall (Rotaviren)
- HIV-Infektionen/Aids
- Genitalherpes
- Zervix-Krebs (humane Papilloma-Viren)
- Hepatitis C
- Hepatitis E
- Malaria
- Pfeiffersches Drüsenfieber (Eppstein-Barr-Viren)
- Streptokokken-Infektionen (Gruppe B)

Therapeutische Impfungen:

- HIV-Infektionen/Aids
- Dickdarmkrebs
- Hepatitis B und C
- Multiple Sklerose
- Nierenkrebs
- Prostatakrebs
- Schwarzer Hautkrebs

IMPFEN MIT GENEN

Anfang der 90er Jahre reichte der Molekularbiologe Stephen Johnston vom Southwest Medical Center der University of Texas bei der renommierten Wissenschaftszeitschrift „Nature“ einen Aufsatz ein, in dem er die Impfung von Mäusen mit Erbsubstanz beschrieb. Die Gutachter lehnten die Publikation mit einer langen Liste von Einwänden ab. Einer von ihnen soll tröstlich geschrieben haben, dass er die Idee trotz allem „ganz niedlich“ finde.

Heute wird die Impfung mit Genen – also mit ausgewählten Abschnitten des „nackten“ Erbmoleküls DNS – von vielen Herstellern intensiv erforscht. DNS-Impfstoffe gegen verschiedene Viruserkrankungen (u.a. HIV/Aids, Tollwut, Hepatitis C, Herpes und echte Grippe) sowie Tuberkulose und Malaria wurden in Tierversuchen und bei freiwilligen Versuchspersonen erfolgreich getestet.

Das Prinzip der Impfung mit Erbsubstanz ist einfach: Mit einer speziellen Impfpistole werden DNS-Ringe – Plasmide genannt – in die Haut oder in das Muskelgewebe injiziert, wo sie von den Zellen aufgenommen werden. Ein Stück auf diesem Ring ist das eigentlich interessante Gen, beispielsweise die Erbanlage, die für die Bildung eines charakteristischen Eiweißes des Tuberkuloseerregers

zuständig ist. Aufgrund dieses Gens wird in den menschlichen Zellen das Erreger-Eiweiß gebildet. Bruchstücke dieses Eiweißes gelangen auch an die Oberfläche der Zellen, wo sie erwartungsgemäß von im Körper patrouillierenden Abwehrzellen bemerkt werden. Sie setzen daraufhin eine Abwehrreaktion in Gang, die ebenso wie eine herkömmliche Impfung den Aufbau eines Immunschutzes zur Folge hat.

Mit DNS als Impfmateriel werden auch neue Arten der Verabreichung möglich. So werden derzeit „DNS-Impf-Nasentropfen“ erprobt, bei denen reine DNS-Lösungen auf die Schleimhaut der Nase aufgetragen werden. Viel versprechend erscheint auch die Technik, Gene in Liposomen zu verpacken. Das sind winzige Fettkügelchen, die mit den Hautzellen verschmelzen können. Dies könnte eines Tages schmerzlose Impfungen möglich machen, bei denen man sich mit dem DNS-Impfstoff einfach eincremt.

Der größte Vorteil von DNS-Impfungen besteht darin, dass sie theoretisch gegen jeden Erreger eingesetzt werden können. Doch ist bisher nicht geklärt, wie lange nach der Impfung eine Immunität bestehen bleibt und ob der Einbau der Impfdns in das Erbgut der Zellen des Empfängers negative Folgen haben kann.

Parallel dazu erproben Wissenschaftler zurzeit, ob sich auch das RNS als Impfstoff eignen könnte: Sie stellt eine Art „Arbeitskopie zum Einmalgebrauch“ einzelner Gene dar, die nach ihrer einmaligen Verwendung zur Bildung von Eiweiß aufgelöst wird. Bei RNS-Impfstoffen könnte ausgeschlossen werden, dass es zu dauerhaften genetischen Veränderungen einzelner menschlicher Zellen kommt.

SCHUTZIMPFUNGEN FÜR ALLE

Einen besonderen Bedarf für neue Impfstoffe haben viele Entwicklungs- und Schwellenländer. Denn zum einen nehmen dort manche Krankheiten bei Personen mit schlechtem Ernährungs- oder Gesundheitszustand einen besonders bedrohlichen Verlauf, etwa mit Durchfall einhergehende Infektionen mit Rotaviren, durch die dort jährlich über 400.000 Kinder sterben. Zum anderen grassieren in diesen Ländern mitunter Krankheiten wie das Denguefieber, die in Industrienationen unbekannt sind. Zwei internationale Initiativen nehmen sich der besonderen Situation der Dritte-Welt-Länder an, um ökonomische Hürden für die Verbreitung und Entwicklung aus dem Weg zu räumen: Die *Global Alliance for Vaccines and Immunization* und die *International Aids Vaccine Initiative*.



Bei der *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI, www.vaccinealliance.org) arbeiten UNICEF, Weltbank, WHO, der Weltpharmaverband IFPMA, Entwicklungsländer, verschiedene Nicht-Regierungs-Organisationen und weitere private und öffentliche Institutionen zusammen. Gemeinsames Ziel ist, in den ärmsten Ländern der Welt jedes Kind gegen Krankheiten, die durch Impfungen verhindert werden können, zu immunisieren. Die Industrie hat sich verpflichtet, neue Impfstoffe und neue Verteilungs- und Verabreichungstechniken dafür zu erforschen und zu entwickeln und die Gesundheitserziehung und Ausbildung von medizinischem Personal nachhaltig zu fördern.

GAVI schafft durch seine Arbeit einen Absatzmarkt für neue Impfstoffe, was es Herstellern ermöglicht hat, spezielle Projekte für die Dritte Welt aufzulegen. Zu den laufenden Projekten gehören Impfstoffe gegen Denguefieber und zwei Impfstoffe gegen Rotaviren, von denen einer ausdrücklich zuerst in Schwellen- und Entwicklungsländern zur Zulassung eingereicht werden soll, ehe der Hersteller Zulassungsanträge in Industrienationen stellt. Eine erste Zulassung hat dieser Impfstoff gerade in Mexiko erhalten.

Die *International Aids Vaccine Initiative* (IAVI, www.iavi.org) wurde 1996 ins Leben gerufen. Ihr Ziel ist die Erforschung und Entwicklung eines Aids-Impfstoffes. Wissenschaftler, Regierungen, Stiftungen, Industrie und Universitäten haben sich zusammen getan, um einen wirksamen, sicheren und vor allem auch für die Entwicklungsländer verfügbaren Impfstoff zu finden. IAVI garantiert, dass ein neuer Impfstoff unverzüglich auch den ärmsten Ländern zur Verfügung gestellt wird.

Ein praktisches Hindernis bei der Verteilung von Impfstoffen, speziell in entlegenen Gegenden der Erde ist, dass diese oftmals gut gekühlt transportiert und dann mit einer sterilen Spritze verabreicht werden müssen. Forscher kamen deshalb auf die Ideen, ob nicht mit Hilfe der Gentechnik Nahrungspflanzen so verändert werden können, dass sie Impfmateriale enthalten. Geimpft würde einfach, indem Impfbestandteile oder -gemüse gegessen wird – ohne Kühlung, ohne sterile Arbeitsbedingungen.

Erwogen wurde das beispielsweise zum Schutz vor enterotoxischen *Escherichia coli*-Bakterien, die schwere Durchfallerkrankungen verursachen, was Kinder unter fünf Jahren in den Entwicklungsländern häufig nicht überleben. Der Brei einer Banane oder ein roher Schnitz einer Kartoffel, die ein geeignetes Eiweiß des Erregers enthalten, könnten den Körper zur Bildung von Antikörpern anre-

*Makrophage mit
Ausläufern bei der
Beseitigung von
Bakterien.
Eine Impfung
erleichtert es den
Immunzellen, die
Bakterien zu
erkennen.*

gen, die das Gift der Bakterien unschädlich machen. In Tierversuchen und Tests mit freiwilligen Versuchspersonen haben solche Pflanzen-Impfstoffe ihre prinzipielle Wirksamkeit gezeigt. Auch Tomaten, Salat, Reis, Weizen, Sojabohnen und Mais werden auf ihre Eignung für Impfungen geprüft. Bevor jedoch die erste Impfnahrung zugelassen wird, muss noch vieles geklärt werden, z. B. die Unterscheidung zwischen Impf- und „normaler“ Nahrung oder die Kontrolle der Verabreichung, um Überdosierungen zu vermeiden.

THERAPEUTISCHE IMPFUNGEN

Impfstoffe dienen bislang in erster Linie zur Vorbeugung. Nur bei einigen Infektionskrankheiten können Passivimpfstoffe in frühen Krankheitsstadien auch therapeutisch eingesetzt werden; etwa im Falle der Diphtherie.

Forschende Arzneimittelhersteller sehen aber Chancen für therapeutische Impfungen gegen etliche weitere Erkrankungen, darunter Hepatitis B und C oder Aids, aber auch an Krankheiten, die nicht durch Infektionen hervorgerufen werden, wie Asthma, Alzheimer und verschiedene Formen von Krebs. Durch die therapeutische Impfung soll das Immunsystem quasi im Kampf gegen die Krankheit mobilisiert werden. Dabei wird seine Fähigkeit ausgenutzt, ganz gezielt bestimmte Zellen oder Moleküle anzugreifen, ohne benachbartes Gewebe zu schädigen. Es ist in den meisten Fällen vorgesehen, therapeutische Impfungen mit Medikamenten zu kombinieren.

Untersuchungen gibt es beispielsweise zu Impfungen, die das Fortschreiten von Multipler Sklerose aufhalten sollen. Bei dieser Erkrankung greifen Immunzellen körpereigene Gewebe an. Durch die Impfungen wird das Immunsystem nun stimuliert, noch weitere Zellen des Patienten zu attackieren – nämlich genau diejenigen, die für die krankmachende Fehlleistung des Immunsystems verantwortlich sind. Als Impfmateriel werden abgetötete und veränderte Immunzellen der Patienten, aber auch Eiweißbruchstücke und DNS erprobt. Untersuchungen mit Tieren und erste Anwendungen beim Menschen erbrachten ermutigende Ergebnisse. Ob die Impfstoffe aber wirklich bei vielen Patienten wirksam sind, muss sich noch erweisen.

Große Hoffnungen richten sich auch auf Impfungen gegen Krebs. Grundlage dafür ist, dass das Immunsystem sehr wohl etwas gegen Tumorzellen ausrichten kann, vorausgesetzt, dass es die bösartigen Zellen als solche erkennt. Manche

Tumorzellen sind jedoch für das Immunsystem völlig unauffällig. Hier setzen die Impfungen an: Sie versuchen, das Immunsystem auf den Tumor im Körper aufmerksam zu machen.

So soll beispielsweise in einem Projekt Hautkrebs (malignes Melanom) mit Hilfe von DNS-Impfstoffen geheilt werden. Dazu werden zunächst Zellen aus dem Melanom des Patienten darauf untersucht, welche Eiweiße auf der Zelloberfläche für sie charakteristisch sind – solche Eiweiße heißen Tumorantigene. Dann wird das zugehörige Gen für das Tumorantigen gesucht, kopiert und in einen DNS-Ring eingefügt. Viele solche DNS-Ringe werden dem Patienten dann in einen Muskel gespritzt, wo die eingebrachte Gen-Information abgelesen und das Tumorantigen gebildet wird. Spezielle Zellen des Immunsystems, so genannte Killerzellen, werden nun auf das Tumorantigen aufmerksam und gehen gegen alle Zellen vor, die es auf ihrer Oberfläche tragen, insbesondere die Tumorzellen selbst.

Therapeutische Impfungen werden auch gegen Karzinome in Niere, Lunge, Dickdarm, Bauchspeicheldrüse und Eierstöcken sowie gegen metastasierten



Eine Immunzelle (links) greift eine Krebszelle an.

MEILENSTEINE DER IMPFGESCHICHTE

- | | |
|---|--|
| <p>1796 Erster Impfversuch gegen Pocken durch Jenner</p> <p>1874 Einführung der Pockenimpfpflicht im Deutschen Reich</p> <p>1885 Erster Impfversuch von Pasteur gegen Tollwut</p> <p>1891 Von Behrings Diphtherieheilsrum erstmals erfolgreich</p> <p>1927 Erste Tetanusimpfung</p> <p>1936 Erste Grippeimpfung</p> <p>1953 Salk berichtet über Versuche mit einem Polio-Totimpfstoff</p> <p>1956 Sabin testet Polio-Lebendimpfstoff (Schluckimpfung) in Russland</p> <p>1960 / 1962 Einführung der Polioschluckimpfung in der DDR bzw. der Bundesrepublik</p> | <p>1980 Weltgesundheitsorganisation erklärt die Pocken für ausgerottet</p> <p>1986 Erster gentechnisch hergestellter Impfstoff (gegen Hepatitis B)</p> <p>1998 Fünffach-Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Polio und <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)</p> <p>2000 Sechsfach-Kombinationsimpfstoff, zusätzlich gegen Hepatitis B</p> <p>2002 Weltgesundheitsorganisation erklärt Europa für poliofrei</p> <p>2004 Erster sicherer Impfstoff gegen Rotaviren (Zulassung in Mexiko)</p> <p>2004 Erster experimenteller synthetischer Impfstoff</p> |
|---|--|

Brustkrebs entwickelt. Einige sind dazu gedacht, den Primärtumor zu bekämpfen; andere sollen vor allem die Zerstörung von Krebszellen erreichen, die nach einer Operation im Körper verblieben sind.

Die meisten Ansätze führen nicht zu einem einheitlichen Impfstoff, der für alle Patienten taugt und sich auf Vorrat herstellen lässt. Vielmehr muss für jeden einzelnen Patienten ein spezieller Impfstoff unter Verwendung seiner eigenen Tumorzellen neu zubereitet werden.

Auch wenn sich die meisten Krebsimpfstoffe noch in klinischer Prüfung oder gar nur einem experimentellen Stadium befinden, werden in manchen Ländern einige schon außerhalb von Studien eingesetzt.

So zeigt sich: Die Möglichkeiten, die das Impfen für die Bekämpfung von Krankheiten bietet, sind auch 200 Jahre nach Jenners Experiment noch bei weitem nicht ausgeschöpft.

HERAUSGEBER

Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

GESTALTUNG

Winkel Design GmbH, Köln

BILDNACHWEIS

Bavaria 22
Chiron Vaccines 5
Corbis 2, 3, 6, 15, 17
E. Rau 8
Eye of Science 7, 10, 12, 13, 15, 17, 20-24, 28, 31
PhotoDisc 11
VFA 14
World Health Organization (WHO) 18

LITHOGRAPHIE

Wüst Reproservice GmbH

DRUCK

Ritterbach Medien GmbH

September 2004



VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V.

Hausvogteiplatz 13 · 10117 Berlin
Telefon 0 30/2 06 04-0 · Fax 0 30/2 06 04-222
www.vfa.de